

200818002A

厚生労働科学研究研究費補助金
医療技術実用化総合研究事業

小児ネフローゼ症候群に対する初期治療確立を目指した
多施設共同臨床研究と拡大臨床試験体制整備

平成20年度 研究報告書

主任研究者 吉川 徳茂

平成 21 (2009) 年 4 月

厚生労働科学研究研究費補助金
医療技術実用化総合研究事業

小児ネフローゼ症候群に対する初期治療確立を目指した
多施設共同臨床研究と拡大臨床試験体制整備

平成20年度 研究報告書

主任研究者 吉川 徳茂

平成 21 (2009) 年 4 月

厚生労働科学研究費補助金（医療技術実用化総合研究事業）

「小児ネフローゼ症候群に対する初期治療確立を目指した多施設共同臨床研究と拡大臨床試験体制整備」班

研究構成員

2009/2/4

			氏名	所属	役職	メールアドレス
主任研究者			吉川 徳茂	和歌山県立医科大学小児科	教授	nori@wakayama-med.ac.jp
分担研究者			五十嵐 隆	東京大学小児科	教授	iga7400@mxq.mesh.ne.jp
分担研究者			飯島 一誠	神戸大学大学院医学研究科内科系講座小児科学分野こども発育学部門	特命教授	lijima@med.kobe-u.ac.jp
分担研究者			本田 雅敬	都立清瀬小児病院	副院長	masahonda@amy.hi-ho.ne.jp
分担研究者			中村 秀文	国立成育医療センター治験管理室	室長	nakamura-hd@ncchd.go.jp
研究協力者	グループリーダー	研究責任医師	佐々木 聡	北海道大学病院小児科	講師	sasak002@med.hokudai.ac.jp
研究協力者	後々木グループ	研究責任医師	山田 豊	函館中央病院小児科	副院長	shonika@rose.ocn.ne.jp
研究協力者	後々木グループ	研究責任医師	永島 哲郎	釧路赤十字病院小児科	副院長	chosan@kushiro.jrc.or.jp
研究協力者	後々木グループ	研究責任医師	内藤 広行	王子総合病院小児科	主任医長	naito-h@ojihosp.or.jp
研究協力者	後々木グループ	研究責任医師	植竹 公明	帯広厚生病院小児科	部長	okh_i16a@octv.ne.jp
研究協力者	後々木グループ	研究責任医師	斎田 吉伯	北見赤十字病院小児科	副部長	syounika_ikyoku@kitami.jrc.or.jp
研究協力者		研究責任医師	森本 哲司	東北大学病院小児科	助教	tmori@mail.tains.tohoku.ac.jp
研究協力者	グループリーダー	研究責任医師	池住 洋平	新潟大学医学部総合病院小児科	講師	ikezumi@med.niigata-u.ac.jp
研究協力者	治任グループ	研究責任医師	柳原 俊雄	新潟県立吉田病院小児科	診療部長	yana@yhp.unet.ocn.ne.jp
研究協力者	治任グループ	研究責任医師	太久保総一郎	新潟済生会第二病院小児科	部長	okubo@ngt.saiseikai.or.jp
研究協力者	治任グループ	研究責任医師	渡辺 徹	新潟市民病院小児科	副部長	twata@hosp.niigata.niigata.jp
研究協力者	グループリーダー	研究責任医師	鈴木 順造	福島県立医科大学病態機能学領域	教授	jun@fmu.ac.jp
研究協力者	鈴木グループ	研究責任医師	鈴木 重雄	大原総合病院小児科		s_shigeo@nifty.com
研究協力者	鈴木グループ	研究責任医師	弓削田英知	日赤福島病院小児科	科長	ikyoku10@fukushima-med-jrc.jp
研究協力者	鈴木グループ	研究責任医師	佐久間弘子	星総合病院小児科	科長	roko-pop@gaea.ocn.ne.jp
研究協力者	鈴木グループ	研究責任医師	高橋 亜依	寿泉堂総合病院小児科	医長	a.takahashi@jusendo.or.jp
研究協力者	鈴木グループ	研究責任医師	塚越 哲	公立岩瀬病院小児科	副院長	gxyck695@ybb.ne.jp
研究協力者	鈴木グループ	研究責任医師	根本 健二	白河厚生総合病院小児科	科長	nemoken@fmu.ac.jp
研究協力者	鈴木グループ	研究責任医師	洗川 靖子	塘厚生病院小児科	医員	yshibu1975@yahoo.co.jp
研究協力者	鈴木グループ	研究責任医師	長澤 克俊	竹田総合病院小児科	科長	sp895xt9@trad.ocn.ne.jp
研究協力者	鈴木グループ	研究責任医師	片寄 雅彦	公立相馬総合病院小児科	科長	kmasa@fmu.ac.jp
研究協力者	鈴木グループ	研究責任医師	鈴木 邦志朗	磐城共立総合病院小児科	医員	hoshiro.s@gmail.com
研究協力者	鈴木グループ	研究責任医師	大西 周子	公立藤田総合病院小児科	医長	o-nrk@jg7.so-net.ne.jp
研究協力者		研究責任医師	小林 靖明	足利赤十字病院小児科	部長	y.kobayashi@ashikaga.jrc.or.jp
研究協力者		研究責任医師	大和田葉子	獨協医科大学病院小児科	講師	y-ohwada@dokkyomed.ac.jp
研究協力者		研究責任医師	藤永周一郎	埼玉県立小児医療センター腎臓科	科長	f_shuich@d2.dion.ne.jp
研究協力者	グループリーダー	研究責任医師	栗津 緑	慶応大学小児科	講師	awazu@sc.itc.keio.ac.jp
研究協力者	栗津グループ	研究責任医師	高橋 弘剛	都立大塚病院小児科	部長	takahasi-oh@hstuka-hospital.toshima.tokyo.jp
研究協力者		研究責任医師	高橋 昌里	駿河台日本大学病院小児科	部長	shori@med.nihon-u.ac.jp
研究協力者		研究責任医師	服部 元史	東京女子医科大学腎臓小児科	教授	hattori@kc.twmu.ac.jp
研究協力者	グループリーダー	研究責任医師	亀井 宏一	国立成育医療センター	腎臓科	kamei-k@ncchd.go.jp
研究協力者	亀井グループ	研究責任医師	川野 豊	横浜市立みなと赤十字病院小児科	部長	kawanoyutaka@mbj.ocn.ne.jp
研究協力者	亀井グループ	研究責任医師	宮田 理英	東京北社会保険病院	小児科	r-miyata@tokyokita-jadecom.jp
研究協力者	亀井グループ	研究責任医師	太田 正康	取手協同病院小児科	部長	fuemiyasu@k7.dion.ne.jp

研究協力者	亀井グループ	研究責任医師	大森 多恵	都立墨東病院	小児科	QWT04303@nifty.ne.jp
研究協力者	亀井グループ	研究責任医師	渡辺 章充	土浦協同病院小児科	医長	yqw05243@nifty.ne.jp
研究協力者	亀井グループ	研究責任医師	下田 益弘	武蔵野赤十字病院	小児科	shimoda@musashino.jrc.or.jp
研究協力者	亀井グループ	研究責任医師	西陰 麻里	韮加市立病院	小児科	mapun_happy@yahoo.co.jp
研究協力者	グループリーダー	研究責任医師	関根 孝司	東京大学医学部小児科	准教授	sekinet-ky@umin.ac.jp
研究協力者	関根グループ	研究責任医師	生井 良幸	太田西の内病院小児科	部長	nama@ohta-hp.or.jp
研究協力者	関根グループ	研究責任医師	稲富 淳	焼津市立総合病院小児科	医員	inachan-ky@umin.ac.jp
研究協力者	関根グループ	研究責任医師	林 良樹	青梅市立病院小児科	部長	yhayashi@dk9.so-net.ne.jp
研究協力者	関根グループ	研究責任医師	寺川 敏郎	都立府中病院小児科	医長	te10460@fuchu-hp.fuchu.tokyo.jp
研究協力者	グループリーダー	研究責任医師	大友 義之	順天堂大学附属練馬病院小児科	専任准教授	kids.dr@d2.dion.ne.jp
研究協力者	大友グループ	研究責任医師	染谷朋之介	順天堂大学附属順天堂医院小児科	助教	t-some@med.juntendo.ac.jp
研究協力者	大友グループ	研究責任医師	有井 直人	順天堂大学附属静岡病院小児科	講師	n_ari@d1.dion.ne.jp
研究協力者	大友グループ	研究責任医師	大日方 薫	埼玉県越谷市立病院小児科	部長	pe001@mhp.koshigaya.saitama.jp
研究協力者	大友グループ	研究責任医師	大山 昇一	済生会川口総合病院小児科	部長	pediatr@saiseikai.gr.jp
研究協力者	大友グループ	研究責任医師	長岡理恵子	東部地域病院小児科	医員	nagaokar@hotmail.com
研究協力者	グループリーダー	研究責任医師	石倉 健司	清瀬小児病院腎臓内科	医長	kenzo@ii.e-mansion.com
研究協力者	石倉グループ	研究責任医師	松山 健	福生病院	副院長	matsuyama@fussahp.jp
研究協力者	石倉グループ	研究責任医師	番場 正博	横須賀共済病院	診療部長	masabamba@msn.com
研究協力者	石倉グループ	研究責任医師	荒木 清	埼玉社会保険病院	部長	
研究協力者	石倉グループ	研究責任医師	若木 均	横浜市民病院	医員	Hitoshiwakaki@aol.com
研究協力者	石倉グループ	研究責任医師	長 秀男	川崎市立川崎病院	部長	hoho@kmh.gr.jp
研究協力者	石倉グループ	研究責任医師	上牧 勇	国立埼玉病院	医長	ikami@wakho.hosp.go.jp
研究協力者	グループリーダー	研究責任医師	伊藤 秀一	国立成育医療センター腎臓科	医長	ito-shu@ncchd.go.jp
研究協力者	伊藤グループ	研究責任医師	稲葉 綾	横浜市大市民総合医療センター		aya-i@m3.dion.ne.jp
研究協力者	伊藤グループ	研究責任医師	中村 智子	小田原市立病院 小児科		tink524@abox4.so-net.ne.jp
研究協力者	伊藤グループ	研究責任医師	奥山 健一	神奈川県立足柄上病院		kaiseishonika@gmail.com
研究協力者	伊藤グループ	研究責任医師	小林 慈典	国立横浜医療センター		y-koba@wb3.so-net.ne.jp
研究協力者	伊藤グループ	研究責任医師	佐藤 厚夫	藤沢市民病院		satouatsuo@mac.com
研究協力者	伊藤グループ	研究責任医師	成相 昭吉	横浜南共済病院小児科	部長	ym-ped@seapie.icc.ne.jp
研究協力者	伊藤グループ	研究責任医師	渡辺 好宏	済生会横浜市南部病院		Nabe1@aol.com
研究協力者		研究責任医師	新村 文男	東海大学医学部専門診療学系小児科	准教授	fumio@is.icc.u-tokai.ac.jp
研究協力者	グループリーダー	研究責任医師	和田 尚弘	静岡県立こども病院腎臓内科	医長	nwada@sch.pref.shizuoka.jp
研究協力者	和田グループ	研究責任医師	白井 眞美	磐田市立総合病院小児科	部長	masami.shirai@nifty.com
研究協力者	和田グループ	研究責任医師	武藤 庫参	市立島田市民病院小児科	部長	knutoh@municipal-hospital.shimada.shizuoka.jp
研究協力者	和田グループ	研究責任医師	池谷 健	藤枝市立総合病院	診療部長	ped@hospital.fujieda.shizuoka.jp
研究協力者	和田グループ	研究責任医師	宇佐美 悟	沼津市立病院新生児科	部長	sq50103@shizuoka.qq-net.jp
研究協力者	和田グループ	研究責任医師	鶴田 恒	静岡市立静岡病院小児科	科長	crane-ind@umin.ac.jp
研究協力者	和田グループ	研究責任医師	水野 義仁	県西部浜松医療センター小児科	科長	mizuno-yoshihito@nifty.com
研究協力者	和田グループ	研究責任医師	深澤 ちえみ	富士宮市立病院小児科	科長	c.fukasawa@za.tnc.ne.jp
研究協力者		研究責任医師	都築 一夫	社会保険中京病院小児科	部長	kazuo_tsuzuki@chukyo-hosp.jp
研究協力者	グループリーダー	研究責任医師	上村 治	あいち小児保健医療総合センター	内科部長	o.umemura@hkg.odn.ne.jp
研究協力者	上村グループ	研究責任医師	後藤 芳充	名古屋第二赤十字病院第三小児科	副部長	ygotoh@nagoya2.jrc.or.jp
研究協力者	上村グループ	研究責任医師	藤田 直也	聖隷浜松病院小児科	医長	fujita708@hkg.odn.ne.jp
研究協力者	上村グループ	研究責任医師	金原 有里	豊橋市民病院小児科	医師	parakiti@pc4.so-net.ne.jp
研究協力者	グループリーダー	研究責任医師	太田 和秀	国立金沢医療センター小児科	医長	kohta@kinbyou.hosp.go.jp
研究協力者	太田グループ	研究責任医師	清水 正樹	金沢大学医学部附属病院	医員	mshimizu@ped.m.kanazawa-u.ac.jp
研究協力者	グループリーダー	研究責任医師	塚原 宏一	福井大学医学部附属病院小児科	副部長	htsuka@fmsrsa.fukui-med.ac.jp
研究協力者	塚原グループ	研究責任医師	森 夕起子	福井赤十字病院小児科	医員	shounika@fukui-med.jrc.or.jp
研究協力者	塚原グループ	研究責任医師	安藤 徹	市立敦賀病院小児科	部長	ts242048@ton21.ne.jp
研究協力者	塚原グループ	研究責任医師	芥川 宏	兵庫県立塚口病院小児科	部長	Hiroshi_Akutagawa@pref.hyogo.lg.jp

研究協力者	グループリーダー	研究責任医師	澤井 俊宏	滋賀医科大学小児科	助教	sawai@belle.shiga-med.ac.jp
研究協力者	澤井グループ	研究責任医師	野村 康之	滋賀県立小児保健医療センター	非常勤医師	y-nomura@mx.biwa.ne.jp
研究協力者	澤井グループ	研究責任医師	岩井 勝	近江草津徳州会病院	部長	m-saru@rc4.so-net.ne.jp
研究協力者	澤井グループ	研究責任医師	田中 和彦	長浜赤十字病院	部長	tk131038@mx.scn.tv
研究協力者	澤井グループ	研究責任医師	中嶋 敏宏	大津市民病院	部長	MXG01365@nifty.com
研究協力者	澤井グループ	研究責任医師	西澤嘉四郎	近江八幡市立総合医療センター	部長	nishizawa@kenkou.com
研究協力者	グループリーダー	研究責任医師	西田真佐志	京都府立医科大学 小児内科	講師	mnishida@koto.kpu-m.ac.jp
研究協力者	西田グループ	研究責任医師	川勝 秀一	京都市立病院 小児科	部長	hkawakatu@hosp.city.kyoto.jp
研究協力者	西田グループ	研究責任医師	吉原 隆夫	松下記念病院 小児科	部長	yoshihara.takao@jp.panasonic.com
研究協力者	西田グループ	研究責任医師	森本 佳子	社会保険京都病院 小児科	部長	yoshimor@leto.eonet.ne.jp
研究協力者	グループリーダー	研究責任医師	芦田 明	大阪医科大学小児科	講師	ped006@poh.osaka-med.ac.jp
研究協力者	芦田グループ	研究責任医師	川村 尚久	大阪労災病院	副部長	k-crimson@orh.go.jp
研究協力者	芦田グループ	研究責任医師	田辺 卓也	市立枚方市民病院	主任部長	tanabemapa@pop01.odn.ne.jp
研究協力者	グループリーダー	研究責任医師	中島 充	星ヶ丘厚生年金病院小児科	主任部長	jintarow@hoshigaoka-hp.com
研究協力者	中島グループ	研究責任医師	福田 和由	奈良県立医科大学附属病院小児科		kfukuda@naramed-u.ac.jp
研究協力者	中島グループ	研究責任医師	平 康二	県立奈良病院小児科	部長	pediatr@n3.kcn.ne.jp
研究協力者	中島グループ	研究責任医師	高塚 英雄	県立三室病院小児科	医長	mimurohp@viaia.ocn.ne.jp
研究協力者	中島グループ	研究責任医師	石川 智朗	市立奈良病院小児科		tomopu1018@yahoo.co.jp
研究協力者	中島グループ	研究責任医師	木下 清二	東大阪市立総合病院小児科	主任部長	kinoshit@ari.bekkoame.ne.jp
研究協力者	中島グループ	研究責任医師	上田 卓	八尾市立病院小児科	部長	yao7017@city.yao.osaka.jp
研究協力者	グループリーダー	研究責任医師	里村 憲一	大阪府立母子保健総合医療センター 腎・代謝科	主任部長	satomrak@mch.pref.osaka.jp
研究協力者	里村グループ	研究責任医師	松岡 太郎	市立豊中病院小児科	主任部長	tarochan@chp.toyonaka.osaka.jp
研究協力者	里村グループ	研究責任医師	山本 勝輔	兵庫県立西宮病院小児科	部長	dr-katz@jt8.so-net.ne.jp
研究協力者	里村グループ	研究責任医師	田尻 仁	大阪府立急性期・総合医療センター小児科	主任部長	tajiriji@gh.pref.osaka.jp
研究協力者	里村グループ	研究責任医師	志水 信彦	市立堺病院小児科	部長	noshimizu-npr@umin.ac.jp
研究協力者	里村グループ	研究責任医師	松崎 香士	市立吹田市民病院小児科	主任部長	matsuzaki357@hotmail.co.jp
研究協力者	里村グループ	研究責任医師	山本 威久	箕面市立病院	医務局長	takehisa_yamanoto@maple.city.mino.lg.jp
研究協力者		研究責任医師	金子 一成	関西医科大学小児科学講座	教授	kanekok@takii.kmu.ac.jp
研究協力者		研究責任医師	住本 真一	大阪赤十字病院 小児科	副部長	sumimoto@osaka-med.jrc.or.jp
研究協力者	グループリーダー	研究責任医師	中西 浩一	和歌山県立医科大学小児科	講師	knakanis@wakayama-med.ac.jp
研究協力者	中西グループ	研究責任医師	飯塚 忠史	和医大 紀北分院小児科	院長・教授	taizuka@wakayama-med.ac.jp
研究協力者	中西グループ	研究責任医師	大石 興	国保橋本市市民病院小児科	医長	sei-gen@river.sannet.ne.jp
研究協力者	中西グループ	研究責任医師	山家 宏宣	公立那賀病院小児科	科長	h-yamaga@naxnet.or.jp
研究協力者	中西グループ	研究責任医師	青柳 憲幸	和歌山労災病院小児科	第2小児科部長	nry-aoyagi@wakayama-hofuku.go.jp
研究協力者	中西グループ	研究責任医師	吉田 晃	日赤和歌山医療センター第一小児科	副部長	yxmcy423@yahoo.co.jp
研究協力者	中西グループ	研究責任医師	重里 敏子	海南市民病院小児科	医長	jurimh@iris.eonet.ne.jp
研究協力者	中西グループ	研究責任医師	岩橋 誠司	国保日高総合病院小児科	部長	mag02745@nifty.ne.jp
研究協力者	中西グループ	研究責任医師	紀平 省悟	有田市立病院小児科	医長	skihira@wcsnet.or.jp
研究協力者	中西グループ	研究責任医師	南 孝臣	社会保険紀南病院小児科	部長	tninami@kinan-hp.tanabe.wakayama.jp
研究協力者	中西グループ	研究責任医師	眞砂 州宏	新宮市立医療センター小児科	部長	kmanago@hsp.shingu.wakayama.jp
研究協力者	中西グループ	研究責任医師	赤井美津代	阪南市立病院小児科	部長	akaimitsu@ybb.ne.jp
研究協力者	中西グループ	研究責任医師	宮下 律子	泉大津市立病院小児科	副院長	m_director@hosp-ozu-osaka.jp
研究協力者	中西グループ	研究責任医師	西野 昌光	高槻病院小児科	小児科部長	m-nishino@jk.takatsuki-hp.or.jp
研究協力者	中西グループ	研究責任医師	養 大資	北野病院小児科	部長	shomu@kitano-hp.or.jp
研究協力者	中西グループ	研究責任医師	後藤 幹生	岸和田市民病院	部長	mikio@g.email.ne.jp
研究協力者	中西グループ	研究責任医師	港 敏則	公立豊岡病院小児科		to-minato@ares.eonet.ne.jp
研究協力者	グループリーダー	研究責任医師	野津 寛大	神戸大学大学院内科系研究科小児科	助教	nozu@med.kobe-u.ac.jp
研究協力者	野津グループ	研究責任医師	太田 國隆	六甲アイランド病院	医長	ped_sanda@hotmail.com
研究協力者	野津グループ	研究責任医師	木花 咲子	小野市民病院	医長	konosaku39@yahoo.co.jp
研究協力者	野津グループ	研究責任医師	神岡 一郎	加古川市民病院	医長	ichirok@estate.ocn.ne.jp
研究協力者	野津グループ	研究責任医師	山根 正之	済生会兵庫庫病院	医長	genzou@db3.so-net.ne.jp

研究協力者		研究責任医師	田中亮二郎	兵庫県立こども病院腎臓内科	部長	ryojiro@sannet.ne.jp
研究協力者		研究責任医師	浜平 陽史	姫路赤十字病院第一小児科	副部長	hamahira68@hotmail.com
研究協力者		研究責任医師	桑門 克治	倉敷中央病院	部長	kk7898@kchnet.or.jp
研究協力者		研究責任医師	香美 祥二	徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部発生発達医学講座分野小児医学分野	教授	kagami@clin.med.tokushima-u.ac.jp
研究協力者	グループリーダー	研究責任医師	伊藤 雄平	久留米大学医療センター	教授	yuheito@med.kurume-u.ac.jp
研究協力者	伊藤雄平グループ	研究責任医師	市川光太郎	北九州市立八幡病院小児科	副院長	ichiqq@yahatahp.jp
研究協力者	伊藤雄平グループ	研究責任医師	村上義比古	大牟田市立総合病院	部長	syonika03@ghp.omuta.fukuoka.jp
研究協力者	伊藤雄平グループ	研究責任医師	岩本 二郎	飯塚病院	小児センター長	jiwamotoh1@aih-net.com
研究協力者	伊藤雄平グループ	研究責任医師	西山 亨	済生会日田病院小児科	部長	toolu333@saiseikai.hita.oita.jp
研究協力者	グループリーダー	研究責任医師	郭 義胤	福岡市立こども病院 感染症センター 腎疾患科	部長	y_kaku@nifty.com
研究協力者	靱グループ	研究責任医師	堤 康	九州大学病院小児科	助手	tsu-tsum@pediatr.med.kyushu-u.ac.jp
研究協力者	靱グループ	研究責任医師	兼光 聡美	国家公務員共済組合連合会 千早病院小児科	部長	satomi@pediatr.med.kyushu-u.ac.jp
研究協力者	靱グループ	研究責任医師	亀崎健太郎	国立小倉病院小児科	医長	bowiee@mvf.biglobe.ne.jp
研究協力者		研究責任医師	波多江 健	福岡赤十字病院第2小児科	部長	hatae.k@fukuoka-med.jrc.or.jp
研究協力者	グループリーダー	研究責任医師	大塚 泰史	佐賀大学医学部附属病院	医員	ootsuka2@yahoo.co.jp
研究協力者	大塚グループ	研究責任医師	市丸 智浩	佐賀県立病院好生館小児科	部長	ichimaru-t@koseikan.jp
研究協力者	大塚グループ	研究責任医師	高柳 俊光	国立佐賀病院	第一診療部長	toshi-t@po.bunbun.ne.jp
研究協力者	大塚グループ	研究責任医師	佐藤 忠司	国立嬉野医療センター小児科	医長	satot@uresino.go.jp
研究協力者	大塚グループ	研究責任医師	野原 薫	唐津赤十字病院小児科	部長	nohara@mailserver.med.kyushu-u.ac.jp
研究協力者	大塚グループ	研究責任医師	力武 典子	佐賀社会保険病院小児科	部長	sagasb@po.bunbun.ne.jp
研究協力者		研究責任医師	仲里 仁史	熊本大学附属病院	講師	hnakazat@fc.kuh.kumamoto-u.ac.jp
研究協力者		研究責任医師	古瀬 昭夫	熊本中央病院小児科	部長	a-furuse@kb4.so-net.ne.jp
研究協力者		研究責任医師	島子 敦史	鹿児島市立病院小児科	医師	sootoh@ruby.ocn.ne.jp
研究協力者	病理		長田 道夫	筑波大学大学院人間総合科学研究科医学系分子病理	教授	nagatam@md.tsukuba.ac.jp
研究協力者	内科		川村 哲也	東京慈恵会医科大学附属第三病院	准教授	kawatetu@coral.ocn.ne.jp
研究協力者	事務局		中西 浩一	和歌山県立医科大学小児科	講師	knakanis@wakayama-med.ac.jp
研究協力者	事務局		佐古まゆみ	成育医療センター	研究員	sako-m@nchcd.go.jp
データセンター			大橋 靖雄	NPO日本臨床研究支援ユニット	理事長	ohashi@epistat.m.u-tokyo.ac.jp
データセンター			塚田 暁子	NPO日本臨床研究支援ユニット		tsukada@crsu.org
会計責任者			石井 万友美	和歌山県立医科大学企画課	主事	m-ishii@wakayama-med.ac.jp

			福井 直仁	JSKDCデータセンター NPO法人日本臨床研究支援ユニット データセンター		fukui@crsu.org
--	--	--	-------	--	--	----------------

目 次

I. 総括研究報告	
小児ネフローゼ症候群に対する初期治療確立を目指した 多施設共同臨床研究と拡大臨床試験体制整備-----	1
吉川徳茂	
II. 分担研究報告	
1. ネフローゼ症候群の分子病態の解析-----	7
五十嵐隆	
2. 小児期発症ネフローゼ症候群に合併する後頭部可逆性脳症 (PRES) の発症リスクに関する研究-----	15
本田雅敬	
3. 小児ネフローゼ症候群に対する系統的標準治療確立 に関する考察-----	18
飯島一誠	
4. 薬剤の安全性評価と臨床試験体制整備のアドバイス-----	29
中村秀文	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表-----	P1
IV. 研究成果の刊行物・別刷-----	P3
V. 資料	
1. 試験参加までの手順-----	S1
2. 研究実施計画書-----	S2
3. 使用薬剤添付文書-----	S61
4. 説明同意文書-----	S65
5. アセント文書(小児用説明文書・意思確認書)-----	S76
6. 症例登録票-----	S84
7. 治療経過報告書-----	S87
8. 試験中止緊急報告書-----	S114
9. 中止後追跡調査書-----	S115
10. 追跡調査書-----	S119
11. 有害事象緊急報告書-----	S127
12. 別紙(実施医療機関と研究責任医師)-----	S129
13. 症例管理台帳-----	S133
14. 有害事象共通用語規準-----	S134

I. 総括研究報告

小児ネフローゼ症候群に対する初期治療確立を目指した多施設共同臨床研究と
拡大臨床試験体制整備

主任研究者 吉川徳茂 和歌山県立医科大学小児科教授

研究要旨

本研究では、小児ステロイド感受性ネフローゼ症候群に対する初期治療法のエビデンスを確立するために、プレドニゾロン2ヶ月（国際法）と6ヶ月（長期法）投与の多施設共同ランダム化比較試験を実施している。

初発時の小児ネフローゼ症候群患者の多くは、腎臓専門医でない一般小児科医により治療されるため、一般小児科医も参加した拡大臨床試験ネットワークの構築が必要である。

平成20年度（2年目）は、12月31日までに、135施設で倫理委員会の承認を得、102例が試験を開始している。10月には登録患者の適格性や有害事象の発生に関してセントラルモニタリングを実施した。

本研究は症例数の面でも、治療研究の質の面でも当初計画どおり順調にすすんでいる。

分担研究者

五十嵐隆
東京大学医学部小児科教授
本田雅敬
東京都立清瀬小児病院副院長
飯島一誠
国立成育医療センター腎臓科医長
中村秀文
国立成育医療センター治験管理室長

効性がある可能性がある。

本研究では、小児ステロイド感受性ネフローゼ症候群に対する初期治療法のエビデンスを確立するために、プレドニゾロン2ヶ月（国際法）と6ヶ月（長期法）投与の多施設共同ランダム化比較試験を実施する。

初発時の小児ネフローゼ症候群患者の多くは、腎臓専門医でない一般小児科医により治療されるため、一般小児科医も参加した拡大臨床試験ネットワークの構築が必要である。一般小児科医の臨床試験への参加は、EBMの浸透と普及に貢献し、小児腎臓病患者に対する治療の均霑化と医療レベルの向上にも貢献すると考えられる。

研究者は平成15年度から臨床研究を推進し、小児腎臓病領域における質の高いエビデンス収集のための臨床試験ネットワークを構築し、質の高い臨床試験を実施している。本研究ではそのノウハウを小児腎疾患拡大臨床試験ネットワークの構築に活用する。

A. 研究目的

小児ネフローゼ症候群の初期治療として、1960年代に国際小児腎臓病研究班が合意提唱した2ヶ月のプレドニゾロン治療（国際法）が広く行われてきたが、再発が多く、ステロイドの長期投与が行われている。しかし、長期投与による副作用は大きな問題であり、コクランレビューも「適切にデザインされた十分に有効なランダム化比較試験が必要である」と述べている。

わが国の国際法の成績は、海外の国際法より良く、長期投与法とも遜色なく、日本人患者では国際法は長期投与法と同等の有

B. 研究方法

本研究では仮説「小児ネフローゼ症候群

の初期治療として、再発と副作用の面から、国際小児腎臓病研究班の提唱した2ヶ月のプレドニゾン投与が妥当である」のもとに、わが国の初期治療状況から、プレドニゾン2ヶ月と6ヶ月投与の比較試験を実施する。

1. 課題名：初発小児特発性ネフローゼ症候群患者を対象としたプレドニゾン国際法(2ヶ月投与)と長期投与法(6ヶ月投与)の有効性と安全性の多施設共同オープンランダム化比較試験

2. 治療計画：登録された患者は以下の試験治療がおこなわれる(図1)。

A. 短期投与群：プレドニゾン2ヶ月投与(国際法)

60 mg/m²/日4週間、

40 mg/m²/2日4週間

B. 長期投与群：プレドニゾン6ヶ月投与

60 mg/m²/日4週間、

60 mg/m²/2日4週間、

45 mg/m²/2日4週間、

30 mg/m²/2日4週間、

15 mg/m²/2日4週間

7.5 mg/m²/2日4週間

3. 対象：1-15歳のネフローゼ症候群初発症例で治療開始3週間以内にステロイド感受性とした患者

4. 有効性評価項目

主要評価項目：頻回再発までの期間

副次的評価項目：無再発期間、再発率、ステロイド総投与量、有害事象発現割合

ステロイド感受性ネフローゼ症候群の初期治療の目的は、頻回再発への移行を回避することであり、主要評価項目を頻回再発までの期間とした。

5. 目標患者数：各群125例、計250例

国際法が長期投与法に対して、主要評価項目について非劣性であることを検証するために必要な症例数は、申請者らが実施した柴苓湯併用下のランダム化比較試験(日腎誌1998)の結果を元に設計した。ハザード比のマージンを1.3とし、ハザード比=1を有意水準片側5%、検出力80%で検証するには、両群合わせて250例が必要であ

る。

6. 中間解析：試験開始後1年ごとに、主要評価項目と安全性評価項目に関する中間解析を行う。

7. 参加施設数：腎臓専門医のいる50施設と一般小児科医のみの100施設、計150施設

(倫理面への配慮)

各研究施設の倫理委員会の承認を得てから施行する。特に以下の点に配慮して研究を行う。

I. 研究等の対象となる個人の人權の擁護

：本研究の結果を医学雑誌等に発表する場合、患者名の暗号化を行うなどプライバシー保護には十分な留意を行い、各患者個人の結果に関しては一切公表しない。また、同意による研究開始後も患者自らの意志により研究を中止することは可能であり、研究中後も患者個人に対し一切の不利益を生じないように努める。

II. 研究等の対象となる者に理解を求め同意を得る方法：患者さんへの「治療研究についての説明書」を用いて説明を行い、書面にて同意を得ることにより統一された説明の施行と同意の承諾に努める。また保護者のみならず可能な限り患者本人にも説明を行い、ICH E-11及びヘルシンキ宣言に則りインフォームドアセント(口頭又は文書)の取得も行う。

III. 研究等により生じる個人への不利益並びに危険性：治療中は定期的に腎機能、健康状態等必要な検査を行い、担当医師も副作用には十分注意をし、より細やかな対応を図ることにより事前に危険性を察知することに努め、患者個人に対し不利益や危険が生じないように努める。不利益や危険が生じた場合、早期に研究を中断し、不利益や危険に対処を行う。重篤な有害事象の発生時は、直ちに主任研究者、分担研究者に報告しその評価を行い、試験の中止を含めた対応を検討し、必要であれば家族に対する説明も行う。

C. 結果と考察

本研究では症例数の確保が重要課題である。症例数確保のために、一般小児科医も参加した拡大臨床試験ネットワークを構築し、参加施設を当初計画の60施設から155施設にふやした。その結果年間100例の患者登録が見込まれるが、症例数確保に3年、試験期間が2年のため試験完了までに5年は必要である。

平成19年度（初年度）：研究実施計画書等は完成していたので、5月に第1回班会議を開催し、研究計画等を説明した。各施設の倫理委員会の承認を得て、9月より試験を開始した。症例数を確保するために、参加施設を当初計画の60施設から158施設にふやした。

平成20年度（2年目）：12月31日までに、135施設で倫理委員会の承認を得、102例が試験を開始している。4月に実施したアンケート調査では、一般小児科医による、患者の本研究参加への、同意取得率は約50%と高く（通常は30%位）専門医による取得率と同程度であった。9月には登録患者の適格性や有害事象の発生に関してセントラルモニタリングを実施した。平成19年9月から登録を開始し86例の登録があった（国際法43例、長期法43例）。不適格症例の登録は0例であった。プロトコル治療中患者数は75例。プロトコル治療中止患者数は11例あったが、全例試験治療中の頻回再発（主要評価項目は頻回再発までの期間）によるものでありその他の理由による中止症例はなかった。有害事象をきたした患者数は19例（22%）で、有害事象は軽度であった。プロトコル逸脱患者はなかった。

D. 結論

本研究は症例数の面でも、治療研究の質の面でも当初計画どおり順調にすすんでいる。

E. 健康危険情報

特になし

F. 研究発表

1. 論文発表

英文論文

1. Nozu K, Inagaki T, Fu XZ, Nozu Y, Kaito H, Kanda K, Sekine T, Igarashi I, Nakanishi K, Yoshikawa N, Iijima K, Matsuo M. Molecular analysis of digenic inheritance in Bartter syndrome with sensorineural deafness. *J Med Genet.* 45:182-186, 2008
2. Yoshikawa N, Nakanishi K, Ishikura K, Hataya H, Iijima K, Honda M. Combination therapy with mizoribine for severe childhood IgA nephropathy: a pilot study: *Pediatric Nephrol.* 23:757-763, 2008
3. Ishikura K, Ikeda M, Hattori S, Yoshikawa N, Sasaki S, Iijima K, Nakanishi K, Yata N, Honda M. Effective and safe treatment with cyclosporine in nephrotic children: a prospective, randomized multicenter trial. *Kidney Int.* 73:1167-1173, 2008
4. Yata N, Nakanishi K, Shima Y, Togawa H, Obana M, Sako M, Nozu K, Tanaka R, Iijima K, Yoshikawa N. Improved renal survival in Japanese children with IgA nephropathy. *Pediatr Nephrol.* 23:905-912, 2008
5. Nozu K, Przybyslaw Krol R, Ohtsuka Y, Nakanishi K, Yoshikawa N, Nozu Y, Kaito H, Kanda K, Hashimura Y, Hamasaki Y, Iijima K, Matsuo M. Detection of large deletion mutations in the COL4A5 gene of female Alport syndrome patients. *Pediatr Nephrol.* 23: 2085-90, 2008
6. Krol RP, Nozu K, Nakanishi K, Iijima K, Takeshima Y, Fu XJ, Nozu Y, Kaito H, Kanda K, Matsuo M, Yoshikawa N. Somatic mosaicism for a mutation of the COL4A5 gene is a cause of mild phenotype male Alport syndrome. *Nephrol Dial Transplant.* 23: 2525-30, 2008

7. Nakanishi K, Iijima K, Ishikura K, Hataya H, Awazu M, Sako M, Honda, Yoshikawa N. for the Japanese Pediatric IgA Nephropathy Treatment Study Group. Efficacy and safety of lisinopril for mild childhood IgA nephropathy: a pilot study. *Pediatr Nephrol*, 2008, In Press.
8. Shima Y, Nakanishi K, Togawa H, Obana M, Sako M, Miyawaki M, Nozu K, Iijima K, Yoshikawa N. Membranous nephropathy associated with thyroid-peroxidase antigen. *Pediatr Nephrol*, 2008, In Press.
9. Togawa H, Nakanishi K, Shima Y, Obana M, Sako M, Nozu K, Tanaka R, Iijima K, Yoshikawa N. Increased chymase-positive mast cells in children with crescentic glomerulonephritis. *Pediatr Nephrol*, 2008, In Press.
7. 佐古まゆみ, 吉川徳茂: 溶連菌感染後急性糸球体腎炎—溶連菌感染後急性糸球体腎炎の発症頻度は変化しているのでしょうか?. *EBM 腎臓病の治療* 2008-2009: 40-44, 中外医学社, 東京, 2008
8. 吉川徳茂: 小児 IgA 腎症の治療. *日本腎臓学会誌* 50 (4): 468-472, 東京, 2008
9. 吉川徳茂, 中西浩一: IgA 腎症, 増殖性糸球体腎炎. *小児内科* 40: 839-844, 東京医学社, 東京, 2008

2. 学会発表

国際学会

1. Togawa. H, Nakanishi. K, Obana. M, Shima. Y, Miyajima. M, Nozu. K, Iijima. K, Nishi. K, Nagao. S, Takahashi. H, Yoshikawa. N. Epithelial-to-Mesenchymal Transition in Cyst-Lining Epithelial Cells in PCK Rat, Inherited Cystic Kidney Diseases II . 41th Annual Meeting of the American Society of Nephrology, Philadelphia , USA, 2008
2. Ishikura K, Hattori H, Yoshikawa N, Sasaki S, Iijima K, Nakanishi K, Yata N, Honda M, 2Effective and Safe Treatment with Neoral in Children with Frequently-Relapsing Nephrotic Syndrome: A Prospective, Multicenter Trial Glomerular Disorders II , 41th Annual Meeting of the American Society of Nephrology, Philadelphia , USA, 2008
3. Kamei K, Iijima K, Honda M, Nakanishi K, Yoshikawa N, Long Term Prognosis of Severe Childhood IgA Nephropathy Showing Diffuse Mesangial Proliferation . Glomerular Disorders I, 41th Annual Meeting of the American Society of Nephrology, Philadelphia , USA, 2008
4. Shima Y, Nakanishi K, Togawa H, Obana M, Nozu K, Tanaka R, Sasaki S, Iijima

和文論文

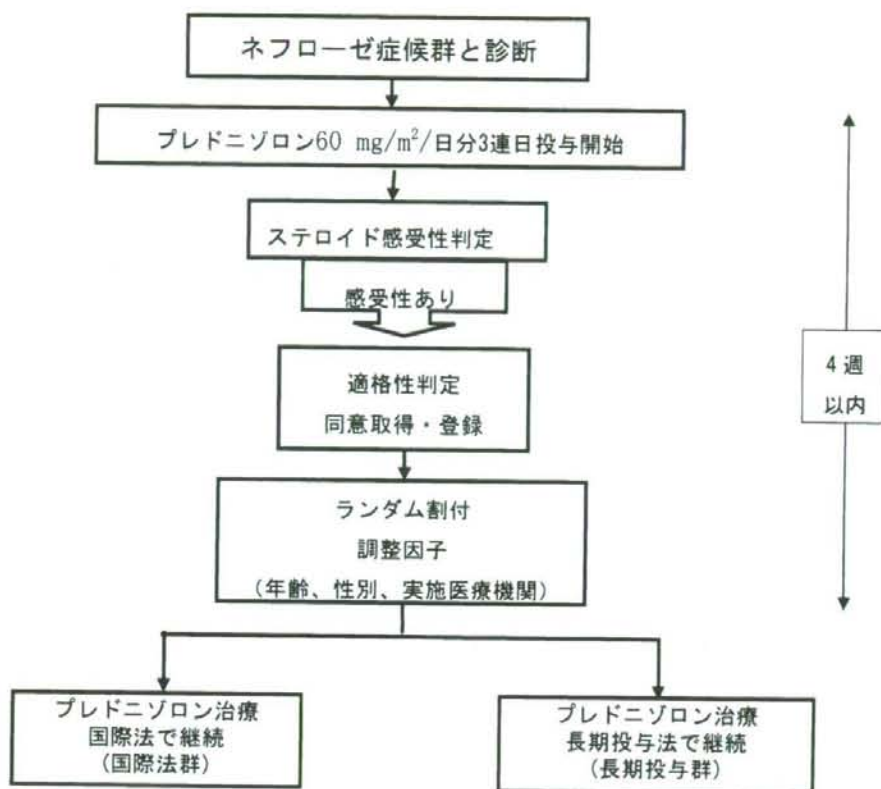
1. 吉川徳茂: Alport 症候群. “腎疾患・透析 最新の治療 2008-2010”, 飯野靖彦, 榎野博史, 秋澤忠男編, 2008, pp233-236, 南江堂, 東京
2. 吉川徳茂: 小児 IgA 腎症の治療とその成績. *小児科*, 2008, 49: 67-74, 金原出版株式会社, 東京
3. 吉川徳茂: 特集 IgA 腎症の最近の進歩 小児 IgA 腎症に対する治療. *腎と透析*, 2008, 64: 99-103, 東京医学社
4. 吉川徳茂, 五十嵐隆, 石倉健司, 郭義胤, 仲里仁史, 亀井宏一, 川村哲也, 中村秀文, 山本有佳里, 中西浩一, 佐古まゆみ: 小児 IgA 腎症治療ガイドライン 1.0 版 日本小児腎臓病学会学術委員会小委員会「小児 IgA 腎症治療ガイドライン作成委員会」. *日本腎臓学会誌*, 2008, 50:31-41, 東京
5. 中西浩一, 吉川徳茂: 特集腎・尿路疾患 - ABC と新たな展開 III. 腎炎の病態と治療 慢性腎炎の病態と治療: IgA 腎症. *小児科診療* 71: 233-238, 診断と治療社, 東京, 2008
6. 吉川徳茂: 糸球体腎炎. *小児科学* 第3版: 1412-1419, 医学書院, 東京, 2008

- K, Yoshikawa N.
5. Disappearance of Glomerular IgA Deposits in Severe Childhood IgA Nephropathy after 2-yr Combination/Prednisolone Therapy, Glomerular Disorders: New Insights into Pathophysiology, Treatment, 41th Annual Meeting of the American Society of Nephrology, Philadelphia, USA, 2008
 6. Kandai N, Krol P Rafal, Nakanishi K, Yoshikawa N, Kaito H, Kanda K, Hashimura Y, Iijima K, Matsuo M, Three Sporadic X-Linked Alport Syndrome Cases, Other Mendelian Syndromes, 41th Annual Meeting of the American Society of Nephrology, Philadelphia, USA, 2008

国内学会

1. 吉川徳茂：教育講演「腎疾患における臨床研究の進め方。」 第51回日本腎臓学会学術総会，福岡，2008
2. 吉川徳茂：ワークショップ「JSKDC：Japanese Study of Kidney Disease in Children」 第38回日本腎臓学会西部学術大会 2008.9.27 名古屋

図 1



II. 分担研究報告

厚生労働科学研究費補助金（医療技術実用化総合研究事業）
小児ネフローゼ症候群に対する初期治療確立を目指した多施設共同臨床研究と
拡大臨床試験体制整備
分担研究報告書

（主任研究者 吉川徳茂 和歌山県立医科大学小児科教授）

「ネフローゼ症候群の分子病態の解析」

分担研究者 五十嵐 隆

所属および役職：東京大学大学院医学系研究科小児医学講座小児科 教授

研究要旨

小児ネフローゼ症候群に対しての初期治療の確立を目指すにあたり、ネフローゼ症候群発症機序についての分子レベルでの解析を試みた。現在、蛋白尿発症の要因として糸球体上皮細胞間のスリット膜の機能不全がその大きな原因として注目を集めている。本研究により、糸球体上皮細胞の傷害時にスリット膜蛋白であるNephrinやNeph1の細胞内領域がリン酸化を受けること、さらにその下流でカルシウムシグナル等の多くのシグナル伝達を制御する事が明らかとなった。本研究成果は特発性ネフローゼ症候群発症機序の解明の端緒となることが予測される。

A. 研究目的

1999年以降、遺伝性ネフローゼ症候群の発症に関与する分子群（Nephrin, podocin, α -actinin-4等）について多くの知見が得られ、その結果糸球体上皮細胞、特に細胞間接着装置であるスリット膜の詳細な構造と、蛋白尿抑制におけるきわめて重大な役割が知られるようになってきた。一方、小児ネフローゼ症候群の大半を占める「特発性ネフローゼ症候群」の分子病態はいまだに不明である。

Nephrinはスリット膜を形成する膜蛋白質であり、濾過バリアーの主要な枠組みを構成している。近年、Nephrinが腎発達期および蛋白尿発症モデル動物でその細胞内領域がチロシンリン酸化を受ける

事が報告され、Nephrin蛋白質の修飾により糸球体上皮細胞の骨格構造の変化を来す事が知られるようになってきている。本研究は、糸球体において蛋白漏出のバリアー機能の一端を担っていると考えられているNephrinおよびNeph1のシグナル分子としての役割を詳細に解析し、その機能を明らかにすること、さらに蛋白尿の発症との関連を明確にする事を目的とした。

B. 研究方法

1. NephrinおよびNeph1細胞内領域のリン酸化の解析

NephrinおよびNeph1細胞内領域がSFK familyの一つのFynによるリン酸化され

るか否かを *in vitro* および 293T 細胞を用いた系にて解析した。

さらに、リン酸化を受けるチロシン残基を同定するため、*in vitro* でリン酸化を受けた Neph1/Neph1 の細胞内蛋白をトリプシンで消化し、質量分析装置 (MALDI-TOF 法) を用いて解析した。

2. Neph1 および Neph1 のリン酸化の下流でのシグナル伝達の解析

リン酸化された Neph1/Neph1 に糸球体発現蛋白および培養細胞可溶化物を添加し、リン酸化特異的に結合する蛋白の同定を試みた。

3. ネフローゼ発症モデル動物における Neph1 および Neph1 リン酸化の意義の解析

ヒトネフローゼ症候群類似モデルとして知られる PAN 腎症およびプロタミン硫酸腎症において、蛋白尿発症と Neph1/Neph1 リン酸化との関連を解析した。

(研究の倫理面への配慮)

現時点では本研究は、*in vitro* および実験動物を用いた解析を行っている段階である。動物実験は定められている研究倫理指針に従った。

4. Neph1 および Neph1 リン酸化の機能解析

リン酸化 Neph1/Neph1 の結合蛋白質とその結合部位により、非結合変異体を使用した機能解析を行った。Neph1 については pY637 に結合することが明らかになった Grb2 による ERK 活性化の制御について、Neph1 については pY1204 に結合する PLC- γ 1 の下流でのカルシウム濃度の変化を蛍光色素 (Pericam) を用いたイメー

ジングで解析した。

C. 結果

1. Neph1 のリン酸化の解析 (別添図 1)

培養糸球体上皮細胞を vanadate で刺激する事により Neph1 がチロシンリン酸化を受ける事が判明した。このリン酸化は阻害薬の実験により Src family kinase によりリン酸化される事が判明した。(図 1-1)。

Neph1 を Src family kinase の Fyn により *in vitro* でリン酸化したものをトリプシンで消化し、MALDI-TOF 質量分析装置および LC-MS/MS 法を用いて詳細な解析を行うことにより Fyn によりリン酸化される Neph1 のチロシン残基 (Y604, Y637, Y638, Y654 および Y657) を同定した。

リン酸化 Neph1 の結合蛋白質を同定するため、*in vitro* においてリン酸化 Neph1 にラット糸球体蛋白を添加し、結合する蛋白の同定を試みた。図 1-2 に示すように、アダプター蛋白質 Grb2 およびチロシンキナーゼ Csk がリン酸化 Neph1 に特異的に結合した。

さらに、Fyn でリン酸化を受ける 4 つのチロシン残基のそれぞれをフェニルアラニンに置換した変異体を用いて Neph1 のどのチロシン残基のリン酸化が Grb2 との結合に重要かを解析した。その結果、Neph1 と Grb2 の結合は Y637 および Y638 のリン酸化を介していることが明らかとなった (図 1-3)

ネフローゼ発症モデル動物 (PAN 腎症およびプロタミン硫酸腎症) における Neph1 リン酸化について解析したところ、ラットへのプロタミン硫酸の投与で

Neph1 が著明にリン酸化を受けることが明らかとなった。さらに Grb2 結合部位である pY637 リン酸化を特異的に認識する抗体の作成し、プロタミン硫酸モデル、および PAN 腎症において *in vivo* で Y637 のチロシン残基が *in vivo* でリン酸化を受けることも判明した (図 1-4)。

Grb2 は Ras-ERK 経路の上流に位置しているため、Neph1 のリン酸化依存的な Grb2 の結合の下流で Ras-ERK 経路に変化が出るかどうかを解析した。その結果、Neph1Y637 のリン酸化は Grb2 の結合を介して Ras-ERK 経路に対して抑制的に働く事が明らかになった (図 1-5)。

以上の結果より、糸球体上皮細胞傷害時に Neph1 が *in vivo* でリン酸化を受ける事、さらにその下流で細胞内シグナル伝達を制御する事が明らかとなった。

2. Neph1 リン酸化の解析 (別添図 2)

Neph1 の細胞内領域を *in vitro* でリン酸化し、そのリン酸化チロシン残基を同定したところ、Y1204, Y1228 など強くリン酸化されるチロシン残基のほか、多くのチロシンがリン酸化される可能性が示唆された。また質量分析を用い、リン酸化 Neph1 に特異的に結合する蛋白質として PLC- γ 1 を同定した (図 2-1)。PLC- γ 1 は糸球体では糸球体上皮細胞に非常に高発現していた。PLC- γ 1 はその SH2 ドメインを介して Neph1 の Y1204 のリン酸化に特異的に結合する事が明らかになった。

Neph1 の細胞内領域と CD8 の細胞外領域を融合させたキメラ蛋白を発現する系を作製し、抗 CD8 抗体を作用させることにより融合蛋白をクラスターリングし、

Neph1 の細胞内領域を特異的にリン酸化させる事に成功した。この系を用いる事で Neph1 pY1204 の特異的なリン酸化を介して Neph1 の近傍に PLC- γ 1 がリクルートされること (図 2-2)、また Neph1Y1204 のリン酸化により PLC- γ 1 が活性化される事 (図 2-3) を PLC- γ 1 のリン酸化特異的抗体を用いて明らかにした。

ネフローゼ発症モデル動物 (プロタミン硫酸腎症) での解析により Neph1 Y1204 の著明なリン酸化、および PLC- γ 1 の細胞膜へのリクルート、さらに PLC- γ 1 の活性化が起こっている事を見いだした (図 2-4)。

さらにカルシウムイメージングの手法を用いて Neph1 クラスターリング時の細胞内カルシウム濃度の変化を観察したところ、Neph1 pY1204 のリン酸化の下流で PLC- γ 1 の活性化により細胞内 ER および細胞外の両者からカルシウム流入が起こり、カルシウム濃度が増大する事、すなわち Neph1 のリン酸化が糸球体上皮細胞のカルシウムシグナルと直接関係する事が明らかになった (図 2-5)。

D. 考察

1999 年以降、遺伝性ネフローゼの責任遺伝子が次々に明らかにされている。その結果、多くの責任遺伝子の産物である蛋白質群は糸球体上皮細胞の足突起間のスリット膜の構成因子、あるいは足突起の細胞骨格の構成因子である事が明らかになった。先天性ネフローゼ症候群の原因遺伝子はこれまでの既知の遺伝子変異でその三分の二までが説明されるという。一方、小児ネフローゼ症候群の原因の大

半（80%程度）は特発性ネフローゼ症候群であるが、その病因・病態は未だ明らかではなく、小児腎臓病学に残された大きな課題である。

今回の研究は、糸球体において蛋白濾過障壁となっているスリット膜蛋白の Neph1 および Neph1 が、スリット膜での構造蛋白としてのみならず、スリット膜-上皮細胞複合体におけるシグナル伝達に働いていることが明らかにした(図 3, 4)。

今回の研究は、スリット膜分子が濾過フィルターとしての構造としての役割だけではなく、細胞内シグナルを幅広く制御する事を示すもので、シグナル伝達機構の破綻がネフローゼ発症の病態を説明しうる可能性を示唆している(図 5)。

最近では同じくスリット膜に存在する TRPC6 というカルシウムチャネルの活性型変異により糸球体硬化症が発症する事が明らかになっており、今回明らかにしたカルシウムシグナルの上流としての Neph1 のリン酸化は幅広い糸球体上皮細胞傷害でのメカニズムで生じている可能性も示唆される。現在 TRPC6 についてもリン酸化を介したシグナル伝達に関して検討を進めている。

今後はスリット膜における細胞内シグナル伝達系の詳細をさらに明らかにし、特異的なシグナル伝達系の修飾による蛋白尿発症抑制の可能性につき、さらなる検討を続けていく予定である。

E. 結論

Neph1 および Neph1 のスリット膜蛋白質群がチロシンリン酸化を受けること

を示し、さらにその細胞内シグナル伝達系への影響について詳細について解析した。本研究成果は、特発性ネフローゼ症候群を含む蛋白尿症候群における蛋白尿発症メカニズムの解明を大きく進展させる可能性を有している。

F. 健康危険情報

なし

G. 知的所有権の出現登録状況

なし。

H. 研究発表

論文発表

1. Harita Y, Kurihara H, Kosako H, Tezuka T, Sekine T, Igarashi T, Hattori S. Neph1, a component of the kidney slit diaphragm, is tyrosine-phosphorylated by the Src family tyrosine kinase and modulates intracellular signaling by binding to Grb2. *J Biol Chem.* 283:9177-86, 2008
2. Suzuki M, Vaisbich MH, Yamada H, Horita S, Li Y, Sekine T, Moriyama N, Igarashi T, Endo Y, Cardoso TP, de Sa LC, Koch VH, Seki G, Fujita T: Functional analysis of a novel missense NBC1 mutation and of other mutations causing proximal renal tubular acidosis. *Pflügers Arch-Eur J Physiol* 455: 583-593, 2008
3. Nozu K, Inagaki T, Fu XJ, Nozu Y, Kanda K, Sekine T, Igarashi T, Nakanishi N, Yoshikawa N, Iijima K, Matsuo M: Molecular analysis of digenic inheritance in Bartter syndrome with sensorineural deafness. *J Med Genet* 45: 182-186, 2008

4. Yanagisawa A, Namai Y, Sekine T, Igarashi T: Ischemic colitis as a complication in a patient with steroid-dependent nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 23:655-657, 2008
5. Inatomi J, Yokoyama Y, Sekine T, Igarashi T: A case of cerebral salt-wasting syndrome associated with aseptic meningitis in an 8-year-old girl. *Pediatr Nephrol* 23:659-662, 2008
6. Seki G, Yamada H, Horita S, Suzuki M, Sekine T, Igarashi T, Fujita T: Activation and inactivation of Na-H-HCO₃ cotransporter NBC1. *J Epithel Pharm* 1:35-39, 2008
7. Saito H, Takahashi S, Nagata M, Tsuchiya T, Mugishima H, Yan K, Kondo Y, Matsuyama T, Sekine T, Igarashi T: Reevaluation of glomerular charge selective protein-sieving function. *Pediatr Nephrol* 2008 (in press)
8. Saito T, Fukumoto S, Ito N, Suzuki H, Igarashi T, Fujita T: A novel mutation in the GAT3 gene of a Japanese patient with PTH-deficient hypoparathyroidism. *J Bone Miner Metab* 2008 (in press)
9. 松山 健、清水マリ子、早乙女友美子、田中百合子、西尾利之、上牧 勇、小林靖明、二宮 誠、野原 薫、池田昌弘、本田雅敬、関根孝司、五十嵐隆: Dent 病患児における 99m テクネチウムージメルカプトコハク酸腎シンチグラムの経時的変動、*小児科臨床* 61: 285-289, 2008
10. 松山健、清水マリ子、五月友友美子、田中百合子、西尾利之、稲富淳、関根孝司、五十嵐隆、RV Thakker: 典型的な Dent 病の臨床像を呈しながら Lowe 症候群の責任遺伝子 *OCRL1* の異常が判明した兄弟例、*小児科臨床* 61:1047-1050, 2008
11. 今井雄一郎、原田佳明、高屋淳二、金子一成、関根孝司、五十嵐隆: 臨床的に Dent 病としてフォローされていた Lowe 症候群の一男児例、*日本小児腎臓病学会誌* 21: 195-198, 2008

総説論文

1. 齊藤宏、高橋昌里、土屋達行、長田道夫、楊国昌、根東義明、松山健、関根孝司、五十嵐隆: 糸球体 charge barrier 機能の再検討、*日児腎誌* 21:55-59, 2008
2. 五十嵐隆: 尿細管機能異常症: 異常から正常を知る、*香川県小児科医会会誌* 29:19-24, 2008
3. 三浦健一郎、五十嵐隆: 尿細管と蛋白尿、腎と透析 64:876-880, 2008
4. 五十嵐隆: 腎・電解質系疾患の遺伝子学、*最新医学* 63:1892-1903, 2008 五十嵐隆: Dent 病、Fanconi 症候群、腎疾患・透析最新の治療 2008-2010、飯野靖彦、横野博史、秋澤忠男編集、南江堂、東京、200
5. 五十嵐隆: 腎機能、からだの年齢事典、p264-267、鈴木隆雄、衛藤隆編集、朝倉書店、東京、2008
6. 三浦健一郎、五十嵐隆: Thrombotic microangiopathy (TTP/HUS)の治療はどのように行うのでしょうか? *EBM 腎臓病の治療*、p237-242、富野康日己監修、柏原直樹、南学正臣編集、中外医学社、東京、2008

学会発表

1. Harita Y, Kurihara H, Kanda S, Sekine T, Igarashi T, Hattori S: Dynamic regulation of podocyte slit diaphragm complex